

II lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloo muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Metüsergiidi sisaldavate ravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Metüsergiid on tungaltera alkaloid, mida esimest korda kirjeldati kliinilises praktikas 1959. aastal. Metüsergiid seondub erineva afiinsusega mitme serotonergilise retseptoriga (5-HT retseptoritega). Eriti seondub metüsergiid 5HT_{2B} retseptoriga ja on selle antagonist. Olemas on mitmeid erinevaid farmakoloogilisi radu, mille kaudu võib metüsergiid olla efektiivne migreeni ennetamisel, näiteks toetavad mõned andmed antagonismi omadusi 5-HT_{2B} retseptoriga migreeni profülaktikas.

Metüsergiid on praegu näidustatud migreenipeavalu ja kobarpeavalu profülaktikaks ja samuti kartsinoidi põhjustatud kõhulahtisuse raviks (konkreetne näidustuse sõnastus võib erinevatel ravimitel olla erinev).

Metüsergiidi sisaldavad ravimid on praegusel ajal saanud müügiloa järgmistes ELi riikides: Belgia, Madalmaad, Prantsusmaa ja Ühendkuningriik.

2011. aastal teatas Prantsusmaa riiklik ravimiohutuse järelevalve ülevaade metüsergiidi sisaldavate ravimitega seotud valvulopaatia, kopsu-, pleura- ja retroperitoneaalse fibroosi rasketest juhtudest. Selle alusel leidis Prantsusmaa, et metüsergiidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal tuleb üle vaadata ning tegi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise.

Efektiivsus

Inimravimite komitee vaatas läbi kõik olemasolevad andmed metüsergiidi ohutuse ja efektiivsuse kohta. Näidustuse „migreeni profülaktika“ jaoks esitati andmed, mis pärinesid randomiseeritud topeltpimedatest platseebkontrollitud uuringutest^{1, 2, 3, 4}. Nende uuringute tulemused viitavad migreeni profülaktikas metüsergiidi efektiivsusele võrreldes platseeboga. Lisaks esitati edasised uuringud, mis võrdlesid metüsergiidi platseebo või võrdlusravimitega. Mõned neist uuringutest näitasid samuti metüsergiidi efektiivsust võrreldes platseeboga sellel näidustusel^{5, 6, 7}. Inimravimite komitee rõhutas, et nendesse tulemustesse tuleb suhtuda ettevaatusega, sest uuringud on vanad ja tavaliselt ei ole neid läbi viidud tänapäevase metodoloogiaga⁸.

Inimravimite komitee märkis samuti, et metüsergiid sisaldub Euroopa Neuroloogiaseltside Föderatsiooni värskeimates migreeni ennetamise ravijuhistes (EFNS; 2009)⁹ kolmanda valiku ravimina ainult lühiajaliseks migreeni profülaktikaks, ja värskeimates Prantsusmaa 2013. aasta soovitusetes kui B- või C-klassi ravim (tõenäoliselt efektiivne) migreeni profülaktikaks¹⁰.

Kaaludes olemasolevaid andmeid, on inimravimite komitee arvamusel, et on olemas teatud tõendeid metüsergiidi kliiniliselt olulise efektiivsuse kohta raske ja invaliidistava migreeni profülaktikalisel ravil.

Seoses näidustusega „kobarpeavalu“ viitas taotleja ülevaatele¹¹, mis väitis, et metüsergiid on profülaktikaliselt efektiivne, eriti kobarpeavalu episoodilise vormi korral, ja uuringule¹², milles 69%

¹ Lance JW *et al.* An evaluation of methysergide in the prevention of migraine and other vascular headaches. *Med J Aust* 1963;814-818.

² Pedersen E, Møller CE. Methysergide in migraine prophylaxis. *Clin Pharmacol Ther* 1966;7(4):520-526

³ Ryan RE. Double-blind crossover comparison of BC-105, methysergide, and placebo in the prophylaxis of migraine headache. *Headache* 1968;8(3):118-126.

⁴ Shekelle RB, Ostfeld AM. Methysergide in the migraine syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1964;5:201-204

⁵ Curran DA, Lance JW. Clinical trial of methysergide and other preparations in the management of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964; 27:463-9.

⁶ Southwell N, Williams J, Mackenzie I. Methysergide In The Prophylaxis Of Migraine. *Lancet* 1964 Jul 3;523-4.

⁷ Whewell J. Methysergide in prophylaxis of migraine: a clinical trial in general practice. *Br Med J* 1966; 2(5510):394-5.

⁸ Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1 (2007)

⁹ Evers S, Afra J, Frese A *et al.* EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep; 16(9):968-81.

¹⁰ Lanteri-Minet M *et al.* Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Jan; 169(1):14-29. doi: 10.1016/j.neurol.2012.07.022. Epub 2012 Dec 13.

¹¹ Kudrow L. Cluster Headache Mechanisms and management. 1 ed. Oxford: Oxford University Press; 1980.

¹² Lovshin LL. Use of methysergide in the treatment of extracranial vascular headache. *The Journal of Head and Face Pain* 1963;3(3):107-11.

kobarpeavaluga patsientidest teatas headest kuni suurepärasest tulemustest. Kaks uuringut, üks jälgimis- ja teine prospektiivne uuring, teatasid vähem veenvatest tõenditest¹³, mille puhul ligikaudu 26%-l patsientidest esinesid rahuldavad, head või suurepärase lõpptulemused. Värskeemas ülevaates¹⁴ nimetati metüsergiidi ja verapamiili kõige efektiivsemateks ravimiteks kobarpeavalu episoodilise vormi puhul.

Inimravimite komitee märkis, et kliiniliste uuringute tõendid metüsergiidi efektiivsuse kohta kobarpeavalu profülaktilises ravis ei ole nii veenvad võrreldes tõenditega migreeni profülaktika kohta ja et enamikul uuringutel oli mitmeid piiranguid.

Inimravimite komitee märkis, et metüsergiid kuulub teise rea valikravimite hulka kobarpeavalu ennetamise uusimates EFNSi ravijuhistes (2006)¹⁵ ja samuti kuulub metüsergiid kobarpeavalu ennetavate ravimite loetellu äsja avaldatud ravijuhistes^{16, 17, 18}. Veel märkis inimravimite komitee, et eksperdid soovivad metüsergiidi päästeravimina, mis on mõeldud patsientidele, kellel teised ravivõimalused on ebaõnnestunud.

Andmeid ei esitatud metüsergiidi efektiivsuse toetamiseks „*kartsinoidi põhjustatud kõhulahtisuse ravi*“ korral ja seetõttu leitakse, et efektiivsust sellel näidustusel ei ole näidatud. Selles osas märkis inimravimite komitee tõsiasi, et üks nende ravimite (mille puhul see näidustus on heaks kiidetud) müügiloo hoidjatest teavitas inimravimite komiteed oma soovist vabatahtlikult eemaldada näidustus „*kartsinoidsündroomi põhjustatud kõhulahtisus*“.

Inimravimite komitee kinnitas 2013. aasta septembris kokku kutsutud teadusnõuanderühma nõuandeid, kus eksperdid arutasid oma kliinilise kogemuse alusel võimaluse üle määratleda populatsioon, kelle jaoks on vajalikud suukaudsed metüsergiidi sisaldavad ravimid, kui standardravi on nende näidustuste korral osutunud ebaefektiivseks. Peavaluekspertide kliinilise kogemuse alusel leidis teadusnõuanderühm, et on olemas väike osa migreeni ja kobarpeavalu all kannatavast populatsioonist, kes tõenäoliselt saab kasu metüsergiidravist, kui varasem ravi on ebaõnnestunud.

Inimravimite komitee võttis arvesse hindamise ajal patsientidelt ja tervishoiutöötajatelt saadud teavet, mis rõhutab ravimi kättesaadavuse säilitamise tähtsust populatsioonile, kellel hoolimata oma väiksusest ei ole selle invaliidistava seisundi raviks ravialternatiive või on neid vähe.

Ohutus

Metüsergiidi ohutuse hindamiseks kaalus inimravimite komitee kirjandusest ja ohutusandmebaasist pärinevaid andmeid, sealhulgas spontaanseid ja kirjanduse teateid.

Näidati, et valvulaarse ja kopsufibroosi esinemissagedus metüsergiidiga ravitud patsientidel on sarnane üldpopulatsioonil esinevaga^{19, 20, 21, 22}. Siiski tuleb tulemustesse suhtuda ettevaatusega, sest nendes uuringutes kasutatud fibroosi avastamise meetodid ei ole piisavalt tundlikud, eriti valvulaarse fibroosi

¹³ Krabbe A. Limited efficacy of methysergide in cluster headache. A clinical experience. *Cephalalgia* 1989;9 (SUPPL. 10):404-5.

¹⁴ Pradalier A, Baudesson G, Vincent D, Imberty-Campinos C. Treatment of the cluster headache. *Rev Med Interne* 2001;22(2):151-62.

¹⁵ May A, Leone M, Afra J et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol*. 2006 Oct;13(10):1066-77.

¹⁶ MacGregor EA, Steiner TJ, Davies PTG. Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache. British Association for the Study of Headache 2010(3rd edition (1st revision)).

¹⁷ Sarchielli P. XI Congress of the International headache society. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(4):959-75.

¹⁸ Bendtsen L, Birk S, Kasch H et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society. *J Headache Pain* 2012;13(Suppl 1):S1- S29.

¹⁹ Bana DS, MacNeal PS, LeCompte PM. Cardiac murmurs and endocardial fibrosis associated with methysergide therapy. *Am Heart J* 1974;88(5):640-55.

²⁰ Steffensen C, Maegbaek ML, Laurberg P, Andersen M, Kistorp CMN, Norrelund H, et al. Heart valve disease among patients with hyperprolactinemia: A nationwide population-based cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012;97(5):1629-34.

²¹ Silberstein SD. Methysergide. *Cephalalgia* 1998;18(7):421-35.

²² Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(7):810-6.

korral. Tegelik esinemissagedus võib olla alahinnatud ja fibroosi risk võib tõenäoliselt olla suurem.

Seoses retroperitoneaalse fibroosi riskiga on tõendeid suuremast riskist metüsergiidiga ravitud patsientidel (200 juhtu 100 000 ravitud patsiendi kohta võrreldes, 1,3 juhuga)^{23, 24}.

Olemasolevad andmed näitavad, et fibroosi areng ei ole seotud patsiendi vanusega. Lisaks näib, et fibroosi areng on seotud ravi kestusega, sest enamikul patsientidel tekkisid fibrootilised sündmused pärast pikaajalist (vähemalt üks aasta) ravi. Siiski on teatatud fibroosijuhtudest ka ravi kestuse puhul kuni kuus kuud, mistõttu ei saa välistada fibroosi tekkimist lühiajalise ravi korral. Enamik patsientidest (92,4%), kellel tekkis fibroos, said metüsergiidi ööpäevaseid annuseid praeguste soovitude (≤ 6 mg ööpäevas) järgi.

Arvestades teatatud fibroosijuhtude arvu ja tõenäolist alateatamist, ei saa välistada metüsergiidiga seotud fibrootiliste reaktsioonide riski. Inimravimite komitee märkis, et fibroos võib olla eluohtlik ja et mõned teatatud retroperitoneaalsed fibrootilised reaktsioonid on väga rasked (ureetri fibroos, bilateraalne ureetri stentimine, bilateraalne nefroostoomia jne).

Inimravimite komitee märkis, et fibroosi mehhanistlik alus näib olevat hästi põhjendatud ja sobib teadaoleva seosega metüsergiidi kasutamise ja fibroosi vahel, millest on seoses südameklappide haigusega teatatud alates 1960. aastate keskpaigast. Kuna arvatakse, et fibrootilised reaktsioonid on seotud 5-HT_{2B} retseptori püsiva agonistliku aktivatsiooniga, tekib pikaajalisel ravil metüsergiidiga võimalus koefibroosiks, mida vahendab selle peamine aktiivne metaboliit metüülgometriin. Seetõttu ei saa võimalikku põhjuslikku seost fibrootiliste reaktsioonide ja metüsergiidi vahel välistada.

Inimravimite komitee arutas teadusnõuanderühma vaatekohta, mis soovitas teatud meetmete võtmist fibrootiliste reaktsioonide riski vähendamiseks metüsergiidi määramisel. Nende hulka kuulusid ravi kestuse piiramine, optimaalne raviannus, spetsialistipoolne järelevalve ning teave ravimit määravatele arstidele ja patsientide organisatsioonidele. Teadusnõuanderühm leidis samuti, et patsiente tuleb jälgida ravi alguses ja ravi ajal iga kuue kuu järel (südame ultraheli, abdominaalne magnetresonantstomograafia (MRT), kopsufunktsiooni testid), et olla võimeline tuvastama kõik fibroosid enne raskete ja potentsiaalselt pöördumatute reaktsioonide tekkimist.

Üldiselt leidis inimravimite komitee, et metüsergiid näib olevat kasulik väikeses migreeni ja kobarpeavaludega patsientide populatsioonis. Siiski tuleb näidatud fibroosi riski arvestades võtta piisavad riskivähendamise meetmed. Näidustus peab olema piiratud funktsionaalse puudega patsientidega, kellel muu ravi on ebaõnnestunud. Inimravimite komitee soovitas samuti, et ravi metüsergiidiga peab alustama ja selle üle peab järelevalvet teostama eriarst, kes on kogunud migreeni ning kobarpeavalu ravis. Ravimiteabesse tuleb lisada hoiatused fibroosi riski kohta koos meetmetega patsientide jälgimiseks fibroosi tekkimise suhtes. Need tuleb õppematerjalidena edastada ka ravimi määrajatele ja patsientidele.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Olles kaalunud kõiki müügiloa hoidja kirjalikult esitatud andmeid, järeldas inimravimite komitee, et metüsergiidi kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne:

- *koos funktsionaalse puudega esineva raske kontrollimatu migreeni (koos auraga või ilma) profülaktilises ravis täiskasvanutel.*

Metüsergiidi tohib kasutada ainult pärast ravi ebaõnnestumist teiste standardsete ravimiklassidega pärast ravi piisavat kestust (vähemalt 4 kuud) maksimaalse talutava annusega. Esimese rea ravimi suurt talumatust või vastunäidustust selle kasutamisele peetakse ravi ebaõnnestumiseks.

Metüsergiid ei ole efektiivne juba esineva migreenihoo raviks;

²³ Graham JR, Suby HI, LeCompte PR, Sadowsky NL. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *N Engl J Med* 1966;274(7):359-68.

²⁴ van Bommel EFH, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse ALHJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (GBR)* 2009;88(4):193-201.

- *episoodilise ja kroonilise kobarpeavalu profülaktiliseks raviks täiskasvanutel.
Enne ravi alustamist metüsergiidiga peab patsiendil olema ebaõnnestunud ravi vähemalt kahe ravimiklassiga. Minimaalne ravi kestus enne ebaõnnestumise järeldamist on 2 kuud.*

See nõuab kokkulepitud hoiatusi, ravimiteabe teisi muudatusi ja riskivähendamise lisameetmeid.

Seoses näidustusega „*kartsinoidi põhjustatud kõhulahtisuse ravi*“ järeldas inimravimite komitee, et kasulikkuse ja riski tasakaal on negatiivne, sest esineb selgelt näidatud fibroosi risk, kuid puuduvad tõendid kasulikkuse kohta.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Võttes arvesse, et

- inimravimite komitee vaatas läbi menetluse direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohaselt metüsergiidi sisaldavate ravimite kohta;
- inimravimite komitee vaatas üle kõik olemasolevad andmed metüsergiidi sisaldavate ravimite efektiivsuse ja ohutuse kohta, eriti seoses fibrootiliste reaktsioonide riskiga;
- inimravimite komitee leidis, et põhjuslik seos metüsergiidi ja fibrootiliste reaktsioonide vahel põhineb tõenäoliselt olemasolevatel andmetel (peamiselt seoses retroperitoneaalse fibroosiga). Sellised kõrvaltoimed võivad olla rasked ja mõnel juhul pöördumatud ning potentsiaalselt surmaga lõppevad;
- inimravimite komitee märkis, et puuduvad tõendid metüsergiidi efektiivsuse kohta kartsinoidi põhjustatud kõhulahtisuse ravis ja seetõttu ületab tuvastatud risk võimaliku kasu patsientidele sellel näidustusel;
- inimravimite komitee leidis, et on olemas teatud tõendeid metüsergiidi kliiniliselt olulise efektiivsuse kohta raske, invaliidistava migreeni ja kobarpeavalu ravis, mille ravialternatiivid on piiratud. Veel saab fibroosi riski vähendamiseks võtta riskivähendamise meetmeid;
- inimravimite komitee oli arvamusel, et metüsergiidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal
 - on soodne *koos funktsionaalse puudega esineva raske kontrollimatu migreeni (koos auraga või ilma) profülaktilises ravis täiskasvanutel. Metüsergiidi tohib kasutada ainult pärast ravi ebaõnnestumist teiste standardsete ravimiklassidega pärast ravi piisavat kestust (vähemalt 4 kuud) maksimaalse talutava annusega. Esimese rea ravimi suurt talumatust või vastunäidustust selle kasutamisele peetakse ravi ebaõnnestumiseks. Metüsergiid ei ole efektiivne juba esineva migreenihoo raviks. See kehtib juhul, kui võetakse soovitatud riskivähendamise meetmed;*
 - on soodne *episoodilise ja kroonilise kobarpeavalu profülaktiliseks raviks täiskasvanutel. Enne ravi alustamist metüsergiidiga peab patsiendil olema ebaõnnestunud ravi vähemalt kahe ravimiklassiga. Minimaalne ravi kestus enne ebaõnnestumise järeldamist on 2 kuud. See kehtib juhul, kui võetakse soovitatud riskivähendamise meetmed;*
 - ei ole soodne *kartsinoidi põhjustatud kõhulahtisuse raviks;*

soovib inimravimite komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt muuta I lisas nimetatud metüsergiidi sisaldavate ravimite müügiloa tingimusi.